

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-084021

(43)Date of publication of application : 17.04.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/35
A61K 31/35
// C07D311/62

(21)Application number : 60-224086

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 08.10.1985

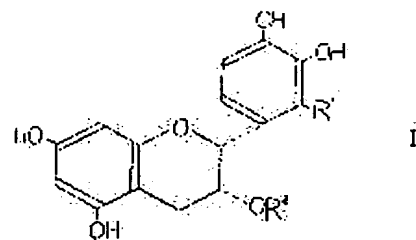
(72)Inventor : KINO ATSUSHI
TSUJI YOSHIHARU
YOSHIDA TAKESHI
IKEDA TAKASHI
SUETSUGU MASARU

(54) TESTOSTERONE-5ALPHA-REDUCTASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the titled inhibitor composed of epicatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate, etc., effective to masculine bald and acne vulgaris, etc., free from hormone-like action and having high safety.

CONSTITUTION: A compound having the structural formula I, i.e. epicatechin (R1 and R2 are H), epigallocatechin (R1 is OH and R2 is H), epicatechin gallate (R1 is H and R2 is group of formula II) or epigallocatechin gallate (R1 is OH and R2 is group of formula II) is used as a testosterone-5 α -reductase inhibitor. It has absolutely no hormone-like action and is safely applicable for a long period by external application. It is effective for the remedy of baldness, oligotrichosis, acne vulgaris, seborrhea, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-84021

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/35

// C 07 D 311/62

識別記号

ADD
AEJ

庁内整理番号

6640-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 公開 昭和62年(1987)4月17日

⑮ 発明の名称 テストステロン-5 α -レダクターゼ阻害剤

⑯ 特 願 昭60-224086

⑰ 出 願 昭60(1985)10月8日

⑱ 発 明 者	木 野 淳	横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑱ 発 明 者	辻 善 春	横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑱ 発 明 者	吉 田 剛	横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑱ 発 明 者	池 田 隆	横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑱ 発 明 者	末 継 勝	横浜市港北区新羽町1050番地	株式会社資生堂研究所内
⑲ 出 願 人	株式会社資生堂	東京都中央区銀座7丁目5番5号	

明 細 書

1. 発明の名称

テストステロン-5 α -レダクターゼ阻害剤

2. 特許請求の範囲

エビカテキン、エビガロカテキン、エビカテキンガラートおよびエビガロカテキンガラートの一種又は二種以上からなるテストステロン-5 α -レダクターゼ阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規にして、かつ安全なるテストステロン-5 α -レダクターゼ阻害剤に関するものである。

〔従来の技術〕

男性型の禿頭、粗毛症、尋常性座瘡、脂漏などの生理学上の徴候は、代謝系に男性ホルモンが過剰に蓄積されることに起因する男性ホルモン刺激の増大に基づいていることが知られている。また最近、毛根、皮脂腺をはじめいくつかの器官にお

いて男性ホルモン活性の本体は、5 α -ジヒドロテストステロン(以下、5 α -DHTと略す。)であり、これは標的器官においてテストステロンがテストステロン-5 α -レダクターゼ(以下、レダクターゼと略す。)により還元されることによって生成することが周知になっている。

そのため、男性ホルモン刺激の増大に起因する男性型の禿頭、粗毛症、尋常性座瘡、脂漏などの徴候は、レダクターゼを阻害することにより低減あるいは防止することができると考えられ、レダクターゼを特異的に阻害するいくつかの阻害剤が見出され、また合成されてきた。しかし、今までに新規に合成された阻害剤は、ステロイド構造あるいはステロイド類似構造を持っており、好ましくないホルモン様作用を多少なりとも有しているという欠点があった。

〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明者らは、上記事情に鑑み、ホルモン様作用を全く持たず、安全性にも優れた天然のレダクターゼ阻害剤について鋭意研究を重ねた結果、エ

BEST AVAILABLE COPY

ピカテキン等のタンニンがレダクターゼを阻害することを見出し本発明を完成するに至った。

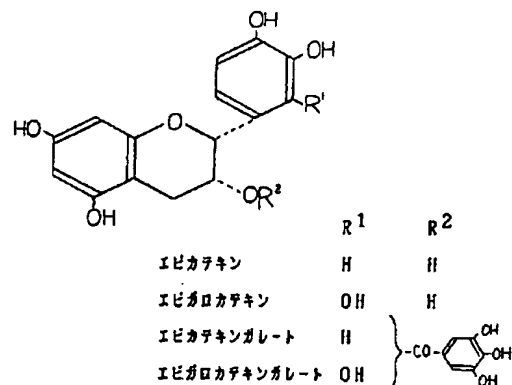
〔問題点を解決するための手段〕

すなわち、本発明は、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートの一種又は二種以上からなるテストステロン-5 α -レダクターゼ阻害剤である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に用いられるエピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートの構造は下記に示すとおりである。

(以下余白)



これらは合成又は天然物から抽出して得られる。天然物から抽出して得る方法は、特に限定されないが以下のような方法が好ましい。

茶葉を熱湯もしくは40～75%メタノール水溶液、40～75%エタノール水溶液および30～80%アセトン水溶液から選ばれた1種の溶剤で抽出し、抽出成分を含む溶液をクロロホルムで洗浄し、次いで該抽出成分を酢酸エチル、n-ブタノール、メ

チルイソブチルケトン、アセトン等の有機溶媒に転溶したのち、該有機溶媒を留去し、しかる後乾燥して粉末状またはフレーク状のタンニン混合物が得られる。得られたものは、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートを含んでおり、このものを使用しても良いし、さらに逆相分配カラムを用いアセトン：テトラヒドロフラン：水＝0～25：0～35：65～85(容量%)なる展開溶媒にて高速液体クロマトグラフィーを行ってそれぞれを単離し使用することができる。(特開昭60-13780)

エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートは、ホルモン様作用は一切持たず、また、他の好ましくない副作用も有していない。従って、本発明のエピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートをレダクターゼ阻害剤として使用しても、ホルモン様作用は全く持たず、しかも長期にわたり継続的に外用しても、安全性には問題がないという優れた利

点を有している。

〔実施例〕

次に、本発明のエピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートのレダクターゼ阻害作用を実証する実験例を以下に具体的に示す。

高安らの方法(S. Takayasu, K. Adachi, J. Clin. Endocrinol. Metab., 34, 1098-1101(1972))に従い、人毛根を用い、テストステロンが5 α -DHTに還元される量を測定し、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキнгаレートおよびエピガロカテキнгаレートによるレダクターゼ阻害作用を検討し、表1に示した。

(以下余白)

表1 人毛根テストステロン-5 α -レダクターゼ阻害率(%)

阻害剤 \ 濃度	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M
なし	0	0
エビカテキン	62	78
エビガロカテキン	62	76
エビカテキンガラート	63	80
エビガロカテキンガラート	63	79

$$\text{阻害率(\%)} = 1 - \frac{\text{阻害剤を添加した時の } 5\alpha\text{-DHT生成量}}{\text{阻害剤を添加しない時の } 5\alpha\text{-DHT生成量}} \times 100$$

また、ハムスターの皮脂腺を用いる高安らの方法〔高安 進, 板見 智, 西日本皮膚科, 43, 1215-1217 (1981)〕に基づいて、皮脂腺のレダク

キンガラートのレダクターゼ阻害作用が明らかに認められた。また、個々のカテキンを任意の割合で混合しても効果が損なわれることはなかった。

〔発明の効果〕

このように、エビカテキン、エビガロカテキン、エビカテキンガラートおよびエビガロカテキンガラートはテストステロン-5 α -レダクターゼ阻害作用を有する安全性の高い物質であり、長期かつ継続的に外用できるという極めて有用な特徴を有している。

特許出願人 株式会社 資生堂

ターゼを阻害するエビカテキン、エビガロカテキン、エビカテキンガラートおよびエビガロカテキンガラートの効果を表2に示した。

表2 ハムスター皮脂腺テストステロン-5 α -レダクターゼ阻害率(%)

阻害剤 \ 濃度	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M
なし	0	0
エビカテキン	70	85
エビガロカテキン	71	86
エビカテキンガラート	73	88
エビガロカテキンガラート	71	87

前記表1および表2において、人毛根、ハムスター皮脂腺におけるエビカテキン、エビガロカテキン、エビカテキンガラートおよびエビガロカテ